临床研究

替诺福韦和恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的疗效对比

雷子庆[1],张 鑫[2]
[1]惠州市中心人民医院检验中心,广东 惠州 516001;[2]烟台市传染病医院,山东 烟台 264000

摘要:目的 对比长期应用替诺福韦和恩替卡韦治疗乙肝肝硬化的临床疗效。**方法** 回顾性分析2012年7月~2015年8月在我院治疗的未进行肝移植的120例乙肝肝硬化患者,其中62例接受替诺福韦抗病毒治疗,58例接受恩替卡韦治疗。替诺福韦治疗组平均随访时间20个月(7~42),恩替卡韦治疗组平均随访时间21个月(7~44),收集患者的临床和实验室数据,对比两种药物的治疗效果。**结果** 平均随访1年时,替诺福韦治疗组92%的患者HBV DNA水平低于20 U/mL,57.3%的患者丙氨酸氨基转移酶恢复正常范围;恩替卡韦治疗组90.6%的患者HBV DNA水平低于20 U/mL,56.5%的患者丙氨酸氨基转移酶恢复正常范围,两组间无显著统计学差异(P>0.05)。末次随访阶段,替诺福韦治疗组31%的患者表现为Child-Turcotte-Pugh评分的改善且65%的患者保持稳定;恩替卡韦治疗组29.2%的患者表现为Child-Turcotte-Pugh评分的改善且63.2%的患者保持稳定,两组间无显著统计学差异(P>0.05)。3年累计肝失代偿率、肝癌发生率和肝硬化发生率在替诺福韦治疗组分别为3.1%、1.9%和2.1%;恩替卡韦治疗组分别为2.9%、2.2%和2.4%,两组间无显著统计学差异(P>0.05)。**结论** 替诺福韦和恩替卡韦在乙肝肝硬化的长期治疗中均能获得良好的临床疗效,提高患者生活质量。

关键词:乙肝病毒;肝硬化;替诺福韦;恩替卡韦

Comparison of prolonged use of tenofovir and entecavir in treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis

LEI Ziqing[1], *ZHANG Xin*[2]
[1]*Department of Clinical Laboratory, Huizhou Municipal Central Hospital, Huizhou 516001, China;* [2]*The Infectious Diseases Hospital of Yantai, Yantai 264000, China*

Abstract: Objective To elevate the long-term efficacy and outcome of tenofovir and entecavir in treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis. **Methods** We retrospectively analyzed laboratory and clinical data of 120 HBV-related cirrhotic patients without liver transplantation, who were treated with tenofovir/entecavir therapy from July 2012 to August 2015. 62 and 58 patients were initiated tenofovir and entecavir, respectively. Follow up period was 20 (7-42) months for tenofovir and 21(7-44) months for entecavir. **Results** At the end of 1 year, levels of HBV DNA<20 IU/mL were achieved in 92% and 90.6% of patients, and alanine aminotransferase normalized in 57.3% and 56.5% of patients who received tenofovir and entecavir,respectively. At the last visit, Child-Turcotte-Pugh scores improved among 31% of patients who received tenofovir, 29.2% of those who received entecavir, and remained stable in 65% and 63.2% patients, respectively, in both groups. The 3-year cumulative rate of liver decompensation, hepatocellular carcinoma, and cirrhosis-related complications were 3.1%, 1.9%, 2.1% and 2.9%, 2.2%, 2.4% respectively. **Conclusion** Tenofovir and entecavir are effective and potent drugs for prolonged treatment of HBV cirrhosis and improved the overall clinical course.

Key words: hepatitis B virus; cirrhosis; tenofovir; entecavir

乙肝病毒感染虽然在预防、诊断和治疗方面取得了长足的进步,但其仍为危害人类健康的世界性问题。据估计,在亚太地区有3.5亿乙肝患者或病毒携带者[1-2],乙肝病毒携带率高达4%[3]。未经有效治疗的慢性乙肝常常进展为肝癌和乙肝肝硬化,有研究表明未经治疗的乙肝肝硬化患者5年生存率约为85%,而一旦出现肝脏失代偿,5年生存率会低至14%~35%[4]。慢性乙肝的治疗目的在于延缓或阻止其进展为肝硬化、肝衰竭、肝癌甚至肝移植的进程。目前选择的治疗方式主要取决于治疗效果、医疗环境、疾病分期、治疗的不良反应以及患者的个人选择等多种因素[5]。拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定、恩替卡韦和替诺福韦是目前最常用的口服抗病毒药物。据报道,有悠久使用历史的拉米夫定同时也有较高的耐药性[6],而恩替卡韦和替诺福韦具有良好的临床效果且耐药性较低,本研究的目的在于比较长期应用恩替卡韦和替诺福韦对乙肝肝硬化治疗的临床效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性收集2012年7月~2015年8月在我院接受

收稿日期:2016-05-21

作者简介:雷子庆,硕士,检验技师,E-mail: g.rayzq@163.com

治疗的168例乙肝肝硬化患者，所有患者均签署知情同意书且经我院医学伦理委员会批准通过。乙肝肝硬化的诊断依据肝脏病理检查和上消化道内镜检查。肝硬化在超声检查上表现为肝回声增粗，肝脏体积变小，表面不规则，脾大和门静脉高压。

1.2 入选及排除标准

接受替诺福韦和恩替卡韦治疗的纳入标准为：(1)诊断为乙肝肝硬化，连续抗病毒治疗1年及以上；(2)具有完整的临床和实验室资料；(3)包含随访期间死亡的患者。排除标准为：(1)诊断为酒精性肝硬化；(2)有恶性肿瘤病史，包括肝癌；(3)伴随严重的其他系统疾病；(4)合并其他类型肝炎病毒感染；(5)免疫系统异常：器官移植术后或使用免疫抑制剂。经严格筛选，有120例符合标准的乙肝肝硬化患者纳入研究，其中62例接受替诺福韦抗病毒治疗，平均随访时间20个月；58例接受恩替卡韦抗病毒治疗，平均随访时间21个月。

1.3 观测指标

收集纳入研究患者的临床病史（静脉曲张、肝性脑病、腹水）、生化和血清学指标（肝肾功能，HBV DNA，HBeAg）、CTP评分和MELD评分。当出现胃底/食管曲张静脉出血、肝性脑病、腹水或CTP评分在B或C级时即定性为肝硬化失代偿状态。首次抗病毒治疗后不同随访时间点记录所有肝硬化相关临床事件：腹水、细菌性腹膜炎、肝肾综合征、静脉曲张的出血或肝性脑病；记录肝癌和抗病毒治疗相关事件：生化指标、病毒载量、耐药性、是否需要更换抗病毒药物。新发性失代偿定义为首次出现门脉高压临床并发症，如腹水、出血、肝性脑病和黄疸。

1.4 治疗前数据分析

纳入研究的120例患者。疾病特征性表现为：HBeAg阳性、HBV DNA水平、CTP和MELD评分及是否存在失代偿。两组患者在人口学资料以及疾病特征性表现方面等差异均无统计学意义，$P>0.05$（表1），具有可比性。

表1 治疗前两组患者的基本参数（n=120）

组别	治疗前基本参数						
	性别（男/女）	年龄（岁）	失代偿率（%）	腹水（%）	肝性脑病（%）	曲张静脉出血（%）	HbeAg阳性率（%）
替诺福韦组	40/22	48.4（27~71）	60	10.2	16	55	80
恩替卡韦组	34/24	49.6（26~68）	63.3	10.6	14	51	77
P				>0.05			

1.5 统计学方法

收集的病人数据采用SPSS 16.0软件进行统计学分析，两组间定性资料使用Pearson x^2检验，两组间定量资料使用Student t检验，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访患者生化和血清学指标的变化

接受治疗6个月时，替诺福韦组和恩替卡韦组分别有78.3%和76.2%的患者HBV DNA水平<2000 U/mL。治疗1年随访时，替诺福韦组和恩替卡韦组分别有92%和90.6%的患者出现了完全性病毒应答，两组间无显著统计学差异（$P>0.05$）。在治疗3个月和6个月时，两组ALT正常患者数量无统计学差异（$P>0.05$）；替诺福韦组和恩替卡韦组分别有9.2%和9.4%的患者出现CTP评分改善大于1，两组间无统计学差异（$P>0.05$）。在治疗1年（10~29个月）随访阶段替诺福韦组和恩替卡韦组分别有26.4%和28.7%的患者CTP评分下降大于1分，其中14.5%的患者出现CTP评分下降大于2分，两组间无显著统计学差异（$P>0.05$）。两组在MELD评分方面替诺福韦组与恩替卡韦组无明显统计学差异（$P>0.05$，表2）。

表2 随访患者生化和血清学指标变化

组别	随访周期（月）	死亡例数（n）	HBV DNA (1年) <20 U/mL	HBeAg转阴	末次随访CTP	末次随访MELD
替诺福韦组	20（7~42）	6	56	32/80	6（5~10）	10.3（4.7~13.6）
恩替卡韦组	21（7~44）	6	52	29/77	6（5~10）	10.2（5.2~14.2）
P			>0.05			

2.2 随访患者肝硬化及抗病毒治疗相关并发症的临床结局

自接受抗病毒治疗起，6个月内有5例患者出现肝脏失代偿，其失代偿时HBV DNA水平为平均2.9 U/mL（2.2~4.2）（表3），其中2例为曲张静脉出血，1例为腹水，1例为黄疸，1例患者出现多种以上表现。随访阶段所

有患者新发肝脏失代偿、肝癌、死亡和乙肝肝硬化并发症的发生率分别为5%、2.5%、10%和5%。5年累计肝失代偿、肝癌和乙肝肝硬化并发症发生率在替诺福韦组和恩替卡韦组分别为3.1%、1.9%、2.1%和2.9%、2.2%、2.4%。随访治疗期间有12例患者发生死亡，其中5例在接受治疗的15个月内死亡，死亡患者的基础CTP为10（9~13），HBV DNA为6.2 IU/mL（4.9~11.5），3例死于肝癌，2例死于肝肾综合症，2例死于上消化道出血。

表3 随访阶段肝硬化及抗病毒相关并发症

组别	相关并发症发生率(%)			
	死亡	失代偿	肝癌	肝硬化相关事件
替诺福韦组	9.6	3.1	1.9	2.1
恩替卡韦组	10	2.9	2.2	2.4
P		>0.05		

3 讨论

鉴于临床疗效和药物治疗副作用考虑，目前大多指南都推荐替诺福韦和恩替卡韦作为乙肝抗病毒治疗的一线用药，而失代偿性乙肝肝硬化的治疗方法主要是肝移植。对于乙肝肝硬化患者，不论乙肝病毒DNA水平的高低均推荐进行抗病毒治疗以预防病毒的再激活[7-9]。有报道，长期的抗病毒治疗可以逆转乙肝肝硬化[10]，但目前仍缺乏关于口服抗病毒药物治疗乙肝肝硬化的长期研究数据。非抗病毒的传统肝硬化治疗每年有2%~5%的患者出现肝失代偿，5年累计肝癌发生率为10%~17%，失代偿后5年生存率约为15%[4]。拉米夫定和阿德福韦在乙肝肝硬化治疗中，从临床效果、生化指标等多个方面均表现出良好的疗效[11-19]，与此同时，长期使用以上两种药物出现病毒耐药的情况也引起广泛关注。恩替卡韦和替诺福韦的抗病毒治疗，在病毒和生化指标方面均较拉米夫定和阿德福韦表现出更多优势，但对于远期疗效仍有待进一步研究。替诺福韦和恩替卡韦在乙肝肝硬化治疗方面已获得大量研究数据[20-22]，但替诺福韦和恩替卡韦在乙肝肝硬化尤其是失代偿乙肝肝硬化治疗的远期安全性和有效性还有待进一步观察。本研究中纳入的病例有52.2%为失代偿乙肝肝硬化患者，更有助于观察替诺福韦和恩替卡韦对于失代偿乙肝肝硬化治疗的效果。

类似于非肝硬化慢性乙肝，替诺福韦和恩替卡韦均能有效降低ALT和HBV DNA水平[23]，在治疗1年、2年和末次随访时两组患者未见显著统计学差异（P>0.05），HBeAg降低或转阴率分别为40%和37.7%，此数据与既往文献报道相符[24-25]。本研究中两组患者均有CTP和MELD评分的改善：27.5%的患者CTP下降1分，14.5%的患者下降2分，即便如此，仍有10.5%的患者出现肝失代偿。已有研究证明口服抗病毒药物可改善肝合成功能和肝组织学功能，而治疗初期的肝脏功能与抗病毒治疗中病毒的反应和患者生存率密切相关[15-16, 26-27]。因此抗病毒治疗的时机应越早越好，最好在出现肝失代偿之前进行。对于口服药物治疗无效的患者，肝移植便成为提高生存率的唯一选择，但供体肝源的有限性限制了该类患者的治疗。本研究中约50%失代偿患者保持稳定的疾病状态，对于该类抗病毒治疗患者也是一种可选的维持方法。

肝癌往往是乙肝肝硬化最严重的并发症，一项关于口服抗病毒药物治疗慢性乙肝的Meta分析显示10.8%的肝硬化患者进展为肝癌，远高于肝炎进展为肝癌的比率0.5%[28]。一项最新的Meta分析显示接受拉米夫定、阿德福韦和恩替卡韦治疗1年的乙肝患者进展为肝癌的比率分别为3%、7%和6%[29]。在本研究的随访阶段该比率约为2.5%，年进展率约为0.35%，有1/3进展为肝癌的患者表现为失代偿肝硬化，这一结果更强调早期应用口服抗病毒药物的重要性。

综上所述，替诺福韦和恩替卡韦在乙肝肝硬化患者的治疗中具有类似的疗效，两种药物的长期应用均可改善肝功能甚至延缓肝硬化进展，提高乙肝肝硬化患者生活质量。

参考文献：

[1] Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures[J]. J Viral Hepat, 2004, 11(2): 97-107.
[2] Yf L, Chu CM. Hepatitis B virus infection[J]. Lancet, 2009, 373(6): 582-92.
[3] Datta S. An overview of molecular epidemiology of hepatitis B virus (HBV) in India[J]. Virol J, 2008, 5(11): 156-61.
[4] Mcmahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatology, 2009, 49(5 Suppl): S45-55.
[5] Wu GY, Chen HS. Novel approaches towards conquering hepatitis B virus infection[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(6): 830-6.
[6] Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2003, 125(6): 1714-22.
[7] Lok AS, Mcmahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009 [J]. Hepatology, 2009, 50(3): 661-2.
[8] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-85.
[9] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update [J]. Hepatol Int, 2012, 6(3): 531-61.
[10] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2010, 52(3): 886-93.

[11] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease[J]. N Engl J Med, 2004, 351(15): 1521-31.

[12] Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients[J]. Hepatology, 2003, 38(6): 1419-27.

[13] Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results[J]. Liver Transpl, 2007, 13(3): 349-60.

[14] Lim SG, Aung MO, Mak B, et al. Clinical outcomes of lamivudineadefovir therapy in chronic hepatitis B cirrhosis[J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45(8): 818-23.

[15] Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2010, 52(2): 176-82.

[16] Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease[J]. Hepatology, 2011, 53(1): 62-72.

[17] Kao J, Lai HC, Chuang PH, et al. Efficacy of entecavir in naive patients with chronic hepatitis B and decompensated liver cirrhosis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(7): A202-8.

[18] Liaw YS, Raptopoulou GM, Cheinquer H, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: randomized,open label study [J]. Hepatology, 2011, 54(9): 91-100.

[19] Pellicelli AM, Barbarini G, Romano M, et al. Entecavir therapy for lamivudine resistant HBV cirrhotic patients waiting for OLT:viral and biochemical outcomes at one year[J]. Hepatology, 2009, 50(4): 514-8.

[20] Koklu S, Tuna Y, Gulsen MT, et al. Long-term efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(6): 88-94.

[21] Srivastava M, Rungta S, Dixit VK, et al. Predictors of survival in hepatitis B virus related decompensated cirrhosis on tenofovir therapy: an Indian perspective[J]. Antiviral Res, 2013, 100(2): 300-5.

[22] Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study[J]. Lancet, 2013, 381(5): 468-75.

[23] Scaglione SJ, Lok AS. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice[J]. Gastroenterology, 2012, 142(6): 1360-8.

[24] Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy[J]. Hepatology, 2009, 49 (5): 1503-14.

[25] Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2006, 354(10): 1001-10.

[26] Zoulim F, Radenne S, Ducerf C. Management of patients with decompensated hepatitis B virus associated cirrhosis [J]. Liver Transpl, 2008, 14(Suppl 2): S1-7.

[27] Yao FY, Terrault N, Freise C, et al. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation:a comparative study using a matched,untreated cohort[J]. Hepatology, 2001, 34(10): 411-6.

[28] Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review[J]. J Hepatol, 2010, 53(2): 348-56.

[29] Singal AK, Fontana RJ. Meta-analysis: oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(6): 674-89.